

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N° 449

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Th. TSAKNAKIS

Né à VOLO (Grèce) le 1^{er} Février 1905

Le Kala-azar infantile à Paris

A PROPOS D'UN CAS NOUVEAU

Président de thèse : M. le Professeur LEREBoullet

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1931

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-Th. TSAKNAKIS

Né à VOLO (Grèce) le 1^{er} Février 1905

Le Kala-azar infantile à Paris

A PROPOS D'UN CAS NOUVEAU

Président de thèse : M. le Professeur LEREBoullet

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1931

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiâtrie.
N.....	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
SANNIÉ	Chimie biologique.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
Gaudart-d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.....	Physique.
DONZELOT....	Pathologie médicale.
ECALLE.....	Obstétrique.
FEY.....	Urologie.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.
GASTINEL.....	Bactériologie.
GATELIER.....	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.

MM.

LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY - RADOT	
(Pasteur)....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTIERER.....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

LEROUX Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	Clinique obstétricale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

En gage de ma respectueuse reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde affection.

A MES SŒURS

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la 1^{re} Enfance.

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
En témoignage de respectueuse grati-
tude.*

A MON MAITRE

M. ARMAND-DELILLE

Médecin de l'Hôpital Hérôld.

A MES MAITRES
de la Faculté et des Hôpitaux de Paris.

A MES MAITRES
de la Faculté et des Hôpitaux de Montpellier.

A MON JURY

INTRODUCTION

Depuis qu'un certain nombre de maladies dites exotiques sont fréquemment observées en Europe, comme par exemple la fièvre de Malte, l'amibiase et autres on attache de plus en plus une grande importance à leur étude.

Les symptômes de ce groupe de maladies n'étant point de nature spécifique, on s'efforce de rechercher le parasite causal dans le sang et les viscères du malade et de diagnostiquer la maladie par des réactions humorales plus ou moins spécifiques. Les recherches se sont orientées aussi dans le domaine de la thérapeutique et elles comptent à leur actif d'intéressants progrès.

Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre excellent maître, le professeur Lereboullet, un cas de splénomégalie fébrile avec anémie chez une enfant de 5 ans $\frac{1}{2}$, chez laquelle le diagnostic du Kala-azar put être envisagé et confirmé après recherche du parasite, la guérison survient après le traitement spécifique par un sel d'antimoine

(stibional). M. Lereboullet l'a récemment publié avec MM. Chabrun et Baize.

Encouragé par notre maître il nous a paru intéressant de grouper dans une thèse les cas analogues, observés et publiés depuis quelques années à Paris et en France, dans le but de montrer que le Kala-azar à Paris malgré sa rareté, en comparaison avec la fréquence du Kala-azar dans la région du bassin méditerranéen, n'est pas tout à fait exceptionnel et ne doit pas être considéré comme une maladie tropicale, mais une maladie qu'on peut observer en France, et il faut penser à sa possibilité en présence de cas présentant un tableau clinique particulier.

Nous nous proposons dans cette thèse de passer en revue l'histoire du Kala-azar en général, la parasitologie, pathogénie, l'anatomie pathologique, son mode de transmission d'après les conceptions actuelles, la prophylaxie, le tableau clinique, le diagnostic et le traitement de l'affection. Nous insisterons particulièrement sur l'importance de la ponction splénique dans le diagnostic du Kala-azar et sur la réaction de Gaté et Papacostas (formol-leucogel-réaction) qui serait d'après certains auteurs d'une grande valeur.

Ensuite nous allons rapporter en détail notre observation du service du professeur Lereboullet relative à l'enfant âgée de 5 ans $\frac{1}{2}$. Cette observation, d'après notre enquête, serait celle du cinquième cas de Kala-azar observée à Paris.

Que le Professeur Lereboullet veuille bien prou-

ver ici l'expression de notre gratitude pour la bienveillante avec laquelle il nous a accueilli et pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués.

A la fin de ce travail nous résumerons tous les cas de Kala-azar observés et publiés au cours de ces dernières années à Paris. Nous opposerons enfin, la fréquence de la maladie en Italie, en Espagne, en Grèce, etc., à sa rareté relative en France tout en attirant l'attention des médecins français.

Tel sera l'objet de ce modeste travail !

HISTORIQUE

S'il est vrai que le Kala-azar est de connaissance récente, nous avons tout lieu de penser que c'est une affection très ancienne longtemps méconnue. Son origine connue précède de beaucoup la découverte de l'agent pathogène de la maladie (1903).

La maladie était connue depuis longtemps dans les îles de Grèce (Hydra, Spetzai, Céphalonie) sous des dénominations spéciales (ponos, tsanaki, aplopinako). Les descriptions d'anémies spléniques infantiles des médecins grecs et italiens autorisant cette opinion; Cardarelli, en 1880, décrit en Italie une anémie splénique infectieuse infantile que divers auteurs reconnaissent être le premier cas de Kala-azar clinique.

En 1903 Leishman découvre à l'autopsie d'un soldat mort au retour des Indes, dans du frottis de rate, le parasite du Kala-azar hindou. Donovan, à Madras, le découvre à son tour. Ross classe ce parasite, créant pour lui le genre *Leishman* et lui donne le nom de *Donovani*. C'est là le point de départ de l'histoire parasitologique des Leishmanioses.

En 1904 Burtley et Rogers confirment cette découverte, il est alors établi que le kala-azar hindou est une entité clinique et que le *Leishmania Donovanii* en est l'agent responsable.

En 1903 également Wright décrit l'agent pathogène du bouton d'Orient chez une fillette.

En 1904 Cathoire et Laveran décrivent un parasite rencontré dans les frottis de rate chez une fillette décédée à Tunis avec un syndrome d'anémie splénomégalique fébrile.

Presque en même temps, Pianèse, à Naples, découvre le même parasite.

En 1908 Nicolle a l'occasion d'observer plusieurs cas de leishmaniose infantile à Tunis ; il donne au parasite le nom de *Leishmania Infantum* et réussit à le cultiver. Il montre aussi l'existence d'une leishmaniose spontanée du chien et réussit à inoculer la maladie des enfants au chien. A la suite de ces expériences, il émet l'hypothèse que le chien transmet la maladie à l'homme par des hôtes intermédiaires (puces, tiques).

En 1908, Nicolle et Sicre établissent que les corpuscules décrits par Wright dans le Bouton d'Alep appartiennent au genre *Leishmania* et lui donnent le nom de *Leishmania Tropica*.

G. Vienna, en 1911, étudiant les parasites des affections cutanées ulcéreuses rencontrées fréquemment en Amérique du Sud, leur donne le nom de *Leishmania Brasiliensis*.

De 1912 à 1914, plusieurs auteurs entre autres :

Donovan, Patton, Laveran, Wenion, inoculant au chien le parasite du Kala-azar hindou, reproduisent chez cet animal la même leishmaniose que Pringault en 1914, décrit à Marseille chez des chiens errants.

Les caractères des deux parasites ont été reconnus les mêmes; ces auteurs établissent par ces expériences l'identité des deux parasites. D'ailleurs, les faits ont confirmé cette assertion, la leishmaniose méditerranéenne ayant frappé quelques adultes et la leishmaniose hindoue n'épargnant pas non plus les enfants.

Depuis cette étape importante, l'histoire du Kala-azar méditerranéen s'enrichit de jour en jour et les observations se multiplient au fur et à mesure que les cliniciens sont mis en éveil.

Des foyers endémiques sont signalés tour à tour en Tunisie, en Italie, en Grèce, au Soudan, en Espagne, où ils semblent aujourd'hui se généraliser, ainsi que montrent les statistiques du Professeur Pitaluga (1923), au Portugal, au Maroc, en Macédoine, et des Professeurs Bensis et Aravantinos, d'Athènes.

Le premier cas français aurait été observé par le Professeur d'Astros, à Marseille, mais sans preuve parasitologique.

La découverte de la leishamiose canine en France, sur les rives méditerranéennes, a précédé celle du Kala-azar infantile.

Pringault signale 5 cas nouveaux à Marseille en 1917.

Ce n'est qu'en 1918 que Labbé, Targhetta et

Ameuille rapportent le premier cas avec preuve parasitologique chez deux enfants serbes ayant séjourné à Nice.

En 1921 Carnot et Libert rapportent l'observation d'un sujet adulte d'origine macédonienne décédé malgré le traitement stibié. Klippel et Monier-Vinard relatent un cas d'origine marocaine guéri par le traitement.

En 1922 (24 mars) d'El snitz, Ballestre et Daumas communiquent à la Société Médicale des Hôpitaux le premier cas de Kala-azar autochtone chez une fillette de Monaco n'ayant jamais quitté la région.

En 1922 également Jules Renault, Monier-Vinard et Gendron publient un nouveau cas guéri par le traitement.

En 1923 Zuccarelli, dans son excellent travail inspiré par le Professeur d'Astros, publie cinq cas nouveaux observés dans la région de Marseille, dont deux ont guéri par injections intraveineuses de tartre stibié ou de solution de Castelli intramusculaire. Sur les trois cas terminés par décès, deux sont morts de broncho-pneumonie et un de cause inconnue.

En juin 1925 le Docteur Puech rapporte dans sa thèse quatre cas observés à Nice et qui avaient fait en février 1925 l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris par MM. d'El snitz, Daumas, Liotard et Puech.

En février 1925 le Docteur Giraud communique au Comité médical des Bouches-du-Rhône quatre cas nouveaux, tous guéris par le stibenyl intramusculaire

chez les nourrissons et l'émétique de soude intraveineux chez les enfants plus grands.

En 1926 apparaît l'excellente monographie de M. Giraud sur le Kala-azar avec 27 observations réunies par lui-même dans la région de Marseille.

En mai 1926, furent communiquées à la Société de Médecine de Nice par MM. d'Elnitz, Daumas, Liotard et Puech quatre observations nouvelles.

En 1927 M. Giraud publie dix nouvelles observations dans les Archives de Médecine des enfants.

Nombre d'observations de leishmaniose canine dans la région méditerranéenne ont été publiées dans les thèses de Cesari, vétérinaire (1925); Rozier, vétérinaire à Grasse (Alpes-Maritimes); Oriol, vétérinaire, ce dernier mettant en garde contre le danger que le leishmaniose canine constitue pour les enfants jouant avec ces chiens. Ainsi que les récents travaux de Blanc et Cominopetros, de l'Institut Pasteur d'Athènes, sur la leishmaniose canine (5 % des chiens malades pris au hasard).

En 1926 le docteur Jaquet, dans sa thèse, rapporte le cas d'un Kalaazar infantile observé à Paris chez une fillette d'origine espagnole, qui est le quatrième observé à Paris. Le traitement par le stibényl intramusculaire avait amené la guérison.

En 1926 le Docteur Bellier rapporte dix cas observés dans la région de Nice et de Menton qui font l'objet de sa thèse.

Le Docteur Subervie rapporte aussi dans sa thèse six cas observés dans la région de Nice.

En 1929 le Docteur Mario del Pino publie dans les Archives de Médecine des Enfants 337 cas observés en Valence.

La même année le Docteur Pittaluga rapporta 343 cas réunis à Lisbonne.

Récemment le Professeur Bensis, d'Athènes, fait une leçon sur « le Kala-azar en Grèce », à la Faculté de Médecine de Paris, qui a été d'ailleurs publiée.

Tout dernièrement M. Ed. Benhamou fait présenter à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris un cas de Kala-azar observé à Alger.

Ces cas, dont quelques-uns sont tout récents, paraissent donc se multiplier rapidement et leur nombre augmentera certainement encore le jour où tous les médecins praticiens de la région méditerranéenne française auront l'attention attirée sur la fréquence réelle de la maladie en France.

PATHOGÉNIE — PARASITOLOGIE

Le Kala-azar, ou plutôt la leishmaniose, se présente comme une maladie infectieuse due à un parasite qui appartient à la classe des flagellés de la division des trypanosomidés.

Ce parasite qu'on appelle leishmania Donovanii se présente différemment dans l'organisme et dans les cultures. Dans l'organisme humain se présente sous forme de corps arrondi ou ovalaire ayant 2 μ sur 4 μ de diamètre. Il ne contient qu'un anneau excentrique, avec un petit anneau accessoire qu'on appelle le blépharoblaste. Il se colore fortement par les colorants neutres combinés : Giemsa, Leishman, etc...

Ils sont toujours intracellulaires, occupant les mononucléaires, les cellules endothéliales, les macrophages des tissus, mais dans les préparations par frottis ils s'extériorisent et paraissent libres. Dans l'organisme infesté ils envahissent constamment les cellules parenchymateuses du foie, de la rate de la moelle osseuse, mais on a pu les retrouver dans la plupart des autres tissus.

En culture ce parasite prend une tout autre forme:

il se développe sous la forme fusiforme et flagellée. Il existe un flagellum qui a deux fois la longueur du parasite et qui lui donne des mouvements animés, ce qui lui manque quand il se développe dans les tissus humains. Il se cultive dans le milieu de Noguchi et des n. n. n., c'est-à-dire le milieu de Novy, Neal, Nicolle ainsi constitué) : gélose 14 gr., sel 4 gr., eau distillée 900 cm³, réparti en tubes ou l'on ajoute un quart de volume de sang de lapin.

On ensemence sur ce milieu la bouillie slénique retirée par ponction en même temps qu'on prépare les frottis comme le recommande Ch. Nicolle. On a pu y cultiver même le sang parasite recueilli par ponction veineuse : 2 cm³ de sang mélangé à 1 cm³ de citrate de soude à 6 %, on laisse le tout se précipiter puis on ensemence le dépôt sur le milieu électif.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomiques du Kala-azar infantile sont le reflet exact des signes qui caractérisent cliniquement cette affection. Nous retrouvons ici en effet l'atteinte élective des organes hématopoïétiques : rate, foie, ganglions, moelle osseuse. Les lésions des autres organes sont en général peu importantes.

La rate. — Macroscopiquement, elle est énorme, de consistance ferme, ne crie pas à la coupe. Sa coloration rouge violacé la différencie de la rate brun ardoisé des paludéens. La capsule est parfois épaissie. Le professeur Mattei décrit microscopiquement un épaississement, marqué de la charpente conjonctive des travées intraspléniques et des éléments lamelleux qui forment la périphérie des corpuscules de Malpighi.

La pulpe rouge, contrairement aux faits exposés par Visentini, Jemma et Logane, ne serait pas congestionnée d'après Mattei.

Les parasites siègent dans les cellules géantes plus ou moins vacuolaires (dont le noyau a disparu) en nombre variable de deux à trois en moyenne.

La pulpe blanche ne présente rien de caractéristique, les corpuscules de Malpighi n'étant guère augmentés de volume.

Le foie. — Macroscopiquement moins hypertrophié que la rate, ferme et de couleur jaunâtre. Il présente à la coupe l'aspect marbré du foie muscade.

Microscopiquement on trouve une légère infiltration embryonnaire au niveau des espaces portes par des cellules rondes. Cette infiltration peut évoluer vers la cirrhose (Rogers) d'où la ressemblance avec la maladie de Banti invoquée par Lagane. On rencontre des cellules de l'endothélium vasculaire parasitées. Le professeur Mattei avait rencontré de nombreuses cellules hépatiques nettement parasitées, dont le noyau en dégénérescence vacuolaire a quelquefois disparu. C'est au niveau des endothéliums vasculaires que l'infestation est la plus abondante, celle du parenchyme paraît secondaire.

Les ganglions superficiels et profonds peuvent être envahis également, histologiquement, ils présentent une capsule légèrement épaissie et des follicules en grand nombre dont le centre germinatif est en suractivité.

Cette hyperplasie se manifeste également dans les cordons folliculaires. L'infestation est minime et ne se manifeste que dans les cellules endothéliales.

La moelle osseuse. — Macroscopiquement normale, les parasites siègent dans les macrophages et surtout dans les cellules endothéliales.

Les reins sont souvent atteints de lésions de né-

phrite mixte. On peut rencontrer quelques rares parasites dans les endothéliums des amas glomérulaires et des capillaires ainsi que dans l'épithélium des anses de Henle.

Les autres organes ne présentent que des lésions inconstantes et peu caractéristiques. On a trouvé dans certains cas des leishmania dans les testicules, les capsules surrénales, les méninges, le cerveau, le thymus.

Mais ces parasites sont toujours très rares et uniquement localisés au niveau de l'endothélium des capillaires viscéraux, ne provoquant en général aucune réaction parenchymateuse bien nette.

Très souvent on constate des ulcérations dans le tube digestif qu'on rencontre assez souvent même dans le gros intestin, dans l'intestin grêle, ulcérations qui ne sont jamais très accusées, mais qu'on peut reconnaître cependant assez facilement dans tous les organes parasités, tels que la rate, le foie, le cerveau, la moelle osseuse; on y trouve toujours le parasite, mais un parasite englobé dans les macrophages.

En résumé le Kala-azar serait donc une maladie du système réticulo-endothélial, ce qui explique à la fois sa physionomie clinique et la systématisation très particulière de ses lésions anatomiques.

PROPHYLAXIE

Le Docteur Giraud, de Marseille, considère le Kala-azar infantile comme une maladie redoutable tendant à devenir endémique sur le littoral méditerranéen français et y faisant certainement à l'heure actuelle plus de victimes que la variole, la peste ou le choléra. Il conseille donc de prendre contre elle des mesures prophylactiques sérieuses.

Que si le mécanisme exact de transmission de la maladie est encore imparfaitement connu, on peut cependant affirmer que les deux grands facteurs de contamination sont : le voisinage de groupes d'étrangers provenant de régions où la maladie est endémique et la cohabitation trop étroite avec les animaux domestiques et surtout avec les chiens.

La transmission du virus des porteurs de germe à l'enfant sain se faisant sans doute par l'intermédiaire d'un insecte piqueur. Les insectes les plus suspects à ce point de vue étant la tique du chien.

On peut donc provisoirement recommander les mesures prophylactiques suivantes :

1) Classer le Kala-azar parmi les maladies transmissibles d'importation étrangère et de ce fait, interdire soigneusement l'entrée en France de tout sujet suspect à ce point de vue (Giraud).

2) Procéder dans toutes les localités du littoral méditerranéen à l'abatage méthodique de tous les chiens errants et de limiter autant que possible le nombre des chiens de luxe par des taxes élevées et sérieusement recouvrées.

3) Faire connaître dans tous les milieux, en se servant en particulier de la propagande scolaire, les dangers de la cohabitation trop étroite avec les animaux domestiques et surtout avec les chiens. Il y aurait lieu d'insister à ce sujet sur les dangers plus grands courus par les enfants qui sont plus sensibles au virus et qui sont aussi, en raison de leur petite taille, exposés plus que tout autre aux familiarités de ces animaux.

4) Entreprendre ou intensifier la lutte contre les insectes piqueurs parasites de l'homme :

Les services municipaux d'hygiène devraient être à la disposition des particuliers pour les aider dans cette lutte contre les parasites souvent difficile à réaliser dans certains milieux.

Ces mesures appliquées systématiquement seraient certainement d'une grande efficacité et elles sont en somme d'une réalisation assez facile.

MODE DE TRANSMISSION

Malgré tous les travaux accumulés sur ce sujet pendant ces dernières années, cette question n'est pas encore tout à fait élucidée.

A côté de la leishmaniose humaine, nous connaissons également la leishmaniose canine; elle n'a été bien connue que depuis deux ans seulement. Jusque-là on la connaissait peu ou mal et on prenait couramment les ulcérations des chiens comme des manifestations locales cutanées de la leishmaniose alors qu'il s'agissait tout simplement d'ulcérations locales, fruit d'une infection généralisée.

Deux auteurs russes Chodukine et Sofieff surtout ont prouvé que chez le chien, la leishmaniose prend souvent les allures de manifestations générales cutanées.

M. Rogers, avait remarqué qu'il y avait quelque chose de frappant à noter entre la leishmaniose canine et la leishmaniose humaine et il avait pensé depuis longtemps à la possibilité de l'inoculation du Kala-azar du chien à l'homme. Mais cette question est restée pendante durant plusieurs années, et ce n'est

que dans ces derniers temps qu'elle a pris un essor nouveau et définitif.

Si on compare la fréquence de la leishmaniose canine à celle de la leishmaniose humaine, on constate que la première est beaucoup plus fréquente, si l'on tient compte que presque partout le pourcentage de chiens malades est d'environ 5 % (chiens pris au hasard à la fourrière). Or il n'y a sûrement pas 5 % des hommes qui sont atteints de cette maladie. Par conséquent le pourcentage est beaucoup plus élevé dans la race canine que dans la race humaine, ce qui prouve que le réservoir du parasite est le chien et non pas l'homme comme on a voulu le prétendre.

On a constaté que la leishmaniose est plus fréquente à la campagne que dans les centres des grandes villes. On s'est alors demandé à quoi cela tenait, et cette question a fait l'objet d'un travail tout à fait remarquable de Blanc, directeur de l'institut Pasteur d'Athènes, et Kaminopetros, son collaborateur, sur la dissémination du Kala-azar. En tenant compte de la fréquence des cas dans la banlieue d'Athènes, par opposition à leur rareté dans la ville même, ils ont compris qu'il se passait là quelque chose de spécial et ils sont en effet parvenus à élucider la question. D'après leurs travaux, ces deux auteurs ont conclu que la leishmaniose humaine procède de la leishmaniose canine et que dans les régions où les habitants ne cohabitent pas avec leurs chiens, la leishmaniose humaine est rare, tandis qu'au contraire, dans les régions où les habitants cohabitent avec leurs chiens,

la leishmaniose humaine est fréquente. Ces auteurs ont constatés que dans la ville d'Athènes même, il n'y a pas de Kala-azar parce que les gens ne cohabitent pas avec leurs chiens; au contraire, en banlieue où les habitants ont presque tous des chiens et cohabitent souvent avec eux, on note des nombreux cas de cette maladie.

On a beaucoup discuté sur le mode de la transmission de la leishmaniose canine à l'homme. Puisqu'on savait déjà que l'homme prenait la maladie du chien, il fallait rechercher quel était l'agent de transmission du chien à l'homme. C'est à ce sujet qu'il y eut nombre de controverse.

Ce fut d'abord Roggers qui, dès 1905, avait prétendu que la punaise était l'agent de transmission du Kala-azar du chien à l'homme. Or ce n'est pas spécialement du chien à l'homme que cet insecte aurait pu transmettre la maladie, et l'on aurait vu des cas de Kala-azar humain infiniment plus nombreux, la punaise pouvant aussi bien servir d'intermédiaire d'homme à homme. Donc cette opinion fut rapidement abandonnée, même par celui qui l'avait émise.

On a pensé ensuite qu'il s'agissait de la puce du chien qui pouvait transmettre le Kala-azar à l'homme, ce qui aurait pu être possible puisque le chien est porteur de nombreuses puces qui peuvent venir sur l'homme. La preuve n'a pu être faite à ce sujet.

Alors on a incriminé les moustiques; ils ont joué un très grand rôle et continuent d'ailleurs à jouer ce rôle. Les auteurs anglais qui travaillent beaucoup la

question du Kala-azar continuent à croire, à l'heure actuelle, que les agents de transmission du Kala-azar du chien à l'homme sont les moustiques et ils incriminent surtout le phlébotome, en particulier le phlébotome argentipes. Ces auteurs ont fait des expériences et ils ont prouvé que le phlébotome argentipes qui a sucé du sang de malades atteints de Kala-azar était porteur de parasites du Kala-azar et qu'il pouvait les transmettre. C'est ainsi qu'on a pu déceler dans le tube digestif du phlébotome argentipes ce parasite; mais la preuve ne put être donnée que l'agent pathogène du Kala-azar évolue dans l'organisme de ce moustique. En effet sa présence dans le tube digestif de cet insecte ne prouve rien, car il a sucé du sang contenant des corpuscules de Donovan, il est naturel que son tube digestif en contienne. Il fallait donc prouver que ce parasite se développe dans l'organisme du phlébotome comme le virus de la dengue se développe dans l'organisme de la stégomyie, et comme le protozaire du paludisme évolue dans l'organisme de l'anophèle. Les Anglais persistaient cependant encore dans leur opinion; mais cette question n'était pas éclaircie.

Nous en étions là quand parurent les travaux de Blanc et Kaminopetros qui ont réussi d'abord une chose tout à fait importante : ils ont cherché à trouver un animal d'une grande sensibilité pour leurs expériences, et jusqu'alors on n'avait que le chien; mais le chien réagit difficilement, car il s'agit d'une maladie bizarre qui évolue très lentement.

En 1924 une première grande découverte avait été faite par Smyly et Yuog en Chine. Ces auteurs ont découvert un rougeur, l'amstère chinois, qui, de beaucoup, est l'animal le plus sensible au Kala-azar. Cependant l'amstère chinois et l'amstère qu'on a découvert ensuite en Europe n'est pas un réactif, aussi positif au Kala-azar que ne l'est le rougeur que viennent de découvrir en Grèce, en Macédoine, Kamionopetros et Blanc.

Ces auteurs ont découvert le spermophile disséminé un peu partout dans la Macédoine occidentale, ils en ont trouvé un nombre incalculable, alors que ces rougeurs sont rares en Macédoine orientale. C'est un rougeur qui existe fréquemment dans le midi de la Russie et au Caucase. La répartition géographique du spermophile n'a rien de commun avec celle du Kala-azar; on ne pouvait donc pas dire qu'il s'agissait d'une maladie du spermophile transmise à l'homme par l'intermédiaire d'un moustique. C'est un animal qui réagit parfaitement au parasite du Kala-azar et qui sert comme animal d'expérience. Le spermophile est en effet d'une sensibilité si grande au Protozoaire du Kala-azar qu'il suffit de lui faire une injection sous-cutanée, intramusculaire, intrahépatique, intrasplénique ou encore intrapéritonéale, pour lui donner une infection généralisée, et il meurt deux mois après d'une leishmaniose généralisée.

Ayant trouvé cet animal sensible, Blanc et Kamionopetros ont alors poursuivi leurs travaux sur ces rougeurs et ils ont trouvé une chose excessivement

intéressante, ils ont pensé que l'agent de transmission du Kala-azar du chien à l'homme serait peut-être une tique du chien, assez commune en Grèce, le *Rhipicephalus sanguineus*. Le chien est porteur de cette tique, tandis que rarement on la trouve sur l'homme. Des expériences ont été faites avec cette tique. On s'est servi pour cela du spermophile et on a expérimenté de deux façons :

MM. Blanc et Kaminopetros ont tout d'abord pris des larves de ces tiques et ont essayé de les infecter. Ils les ont mises en présence d'un spermophile infecté de Kala-azar, et laissées pendant 2 à 5 jours; ils ont broyé ces larves dans de l'eau physiologique; or, ce produit inoculé au spermophile sain lui a donné la maladie : voici donc une preuve que ces larves de tiques s'étaient bien infectées sur le spermophile atteint de Kala-azar.

Dans une seconde série d'expériences, ces auteurs ont pris 40 nymphes mises au contact d'un chien spontanément malade. Ils ont de même broyé ces nymphes dans de l'eau physiologique et ont injecté ce virus dans le foie de 10 spermophiles. Sur ces 10 spermophiles, 8 sont morts d'affection intercurrente, mais les deux qui ont survécu ont fait un Kala-azar typique et sont morts au bout de deux mois; l'examen de leurs organes a montré que ceux-ci étaient absolument bourrés de parasites.

Voici donc deux séries d'expériences qui prouvent que les larves s'infectent, aussi bien que les tiques, en présence d'un animal malade.

Une autre expérience plus intéressante encore est la suivante : Blanc et Kaminopetros ont essayé de se rendre compte si des larves infectées conservaient leur infectiosité après avoir subi la mue qui les transforme en nymphes et si ces nymphes, après avoir subi la mue qui les transforme en adultes, conservaient également leur pouvoir infectant. Ainsi ils ont pris d'abord des larves infectées, venant de subir la mue, ils les ont broyé dans de l'eau physiologique et ont injecté ce virus au spermophile, qui a contracté la maladie.

Ensuite, ils ont pris des nymphes qui, après avoir été infectées, ont subi la mue et évolué en adultes; ils les ont broyées et l'injection de ce produit a communiqué également au spermophile la maladie.

Par conséquent ces auteurs disent, et c'est très logique, que non seulement les tiques ont été infectées, dans les différents stades de leur développement, stade de larves, stades de nymphes et de l'âge adulte, mais que, ayant été infectées auparavant, dans leur évolution antérieure, après avoir subi la mue, elles ont conservé leur infectiosité. ce qui prouve que dans l'organisme de la tique, le parasite du Kala-azar évolue non seulement en tant que réservoir dans le sang, comme dans le tube digestif du phlébotome; mais qu'il se fait dans l'organisme de la tique un développement spécial qui s'est prolongé après les deux mues successives.

Evidemment les travaux de Blanc et Kaminopetros ont donné une preuve indéniable de cette transmis-

sion du Kala-azar par le rhipicephalus sanguineus. Mais on pourrait objecter que ce n'est peut-être pas la seule qui puisse se produire. La tique peut transmettre le Kala-azar du chien à l'homme, c'est entendu; mais peut-être y a-t-il d'autres moustiques ou d'autres intermédiaires tels que la puce, qui pourraient le faire tout aussi bien.

Pour le moment, il n'y a pas de pendant aux travaux de Blanc et Kaminopetros sur le mode de transmission du Kala-azar, qui puisse avoir la valeur des expériences faites sur les tiques. Et ces auteurs disent judicieusement, que, du moment que la tique a été prouvée capable et susceptible de développer le parasite du Kala-azar, et de le transmettre à l'homme, étant donné que la tique est habituelle chez le chien, et occasionnelle chez l'homme, cela explique la fréquence énorme du Kala-azar chez le chien et sa rareté relative chez l'homme. Nous en avons donné une preuve péremptoire.

TABLEAU CLINIQUE

L'étude clinique du Kala-azar infantile est bien connu actuellement grâce aux travaux de Nicolle et Laveran, de l'école italienne dirigée par le Professeur Jemmà, et les travaux de beaucoup d'autres auteurs.

Le sexe et la race ne paraissent pas avoir d'influence sur le développement de la maladie.

L'âge, au contraire, a une très grande importance dans les régions tempérées. Le Kala-azar méditerranéen atteint le plus souvent de jeunes enfants de un à trois ans. Les adultes peuvent d'ailleurs être atteints dans nos climats aussi bien en France (Terrien et Bizard) que sur les autres points du littoral méditerranéen (Italie, Algérie, Tunisie, Maroc, Grèce).

Cette immunité relative des adultes semble s'expliquer par une résistance au virus se développant progressivement avec l'âge, grâce peut-être à de légères contaminations insuffisantes pour provoquer la maladie, mais suffisantes pour créer un état réfractaire dans la plupart des cas.

Avant un an la maladie existe aussi quoique plus rarement. On n'en a pas observé de cas avant six

mois. Chez les nourrissons l'affection prend une forme sévère aboutissant rapidement à la mort par cachexie ou affection intercurrente quelle que soit la thérapeutique employée.

L'incubation du Kala-azar a une durée mal connue actuellement.

Le début est extrêmement insidieux, et il est fréquent que les parents ne puissent préciser le point de départ exact des accidents.

Certains auteurs comme Gabbi, Jemma, ont prétendu que le début se faisait à la fin de l'hiver et au début du printemps. Giraud est d'accord avec ces auteurs italiens d'après une statistique qu'il a fait sur ce point.

La maladie paraît parfois survenir à la suite d'une infection aiguë, rougeole et coqueluche surtout, qui semble marquer le début des accidents. Les accès de fièvre, la pâleur, la grosse rate apparaissent pendant la convalescence et s'accroissent progressivement.

Parfois aussi l'enfant, bien portant jusque-là, est pris soudain d'une fièvre assez élevée accompagnée de troubles digestifs et d'une très légère augmentation de volume de la rate. Ces troubles suivent une évolution cyclique et guérissent en quelques jours.

Enfin apparaissent progressivement les troubles importants de l'état général. L'enfant est triste, il maigrit rapidement, son appétit diminue, il présente souvent des crises de diarrhée glaireuse.

A l'examen on constate deux grands signes de la

maladie : la pâleur et l'augmentation de volume du ventre.

Cette période de début peut être parfois entrecoupée de rémissions assez prolongées (quelques semaines), puis surviennent des rechutes de plus en plus graves.

Elle a une durée approximativement de deux ou trois mois pendant lesquels le tableau clinique se complète et devint caractéristique de la période d'état.

Période d'état. — C'est à ce stade que l'on observe le plus souvent les petits malades.

Les parents les amènent au médecin soit à cause de leur pâleur, soit parce qu'ils ont observé une augmentation notable du volume de leur ventre.

Les enfants présentent à la période d'état le trépied clinique de la maladie : c'est-à-dire la fièvre, l'anémie et la splénomégalie.

Ces petits malades sont pâles, d'une teinte jaune verdâtre caractéristique, bien différente de la teinte terreuse des paludéens et de la pigmentation brunnâtre de certains petits hérédosyphilitiques. La face est décolorée, les lèvres bleutées, les oreilles d'un blanc de cire. La conjonctive oculaire absolument exsangue.

L'amaigrissement est toujours très accusé. Par contre, la face est souvent bouffie par des œdèmes dont l'intensité varie souvent d'un jour à l'autre.

L'augmentation de volume du ventre contraste avec l'émaciation du thorax et des membres. L'abdomen tendu fait une saillie énorme sur laquelle se des-

sine souvent un réseau veineux de circulation collatérale sans type net. Cette augmentation de volume de l'abdomen est liée à cette période à l'hypertrophie considérable du foie et de la rate.

Il n'y a généralement pas d'ascite ou en tout cas une très petite quantité.

La rate est énorme et cette hypersplénomégalie est un des traits les plus caractéristiques de l'affection. C'est la plus grosse de toutes les rates infantiles.

Elle est très facilement palpable à travers la paroi amincie et elle n'est généralement pas douloureuse.

Ses dimensions, mesurées par la percussion et la palpation combinées, sont énormes (jusqu'à 20, 22, 23 centimètres suivant le grand axe).

Le foie est gros dès le début, mais son augmentation de volume est moins facile à constater et moins frappante que celle de la rate. A la période d'état il dépasse toujours le rebord costal et atteint souvent l'horizontale passant par l'ombilic.

Les ganglions lymphatiques participent à ce processus mais de façon beaucoup plus discrète. On constate au niveau de tous les territoires superficiels (cou, aisselle, aînes) de petits ganglions durs et mobiles. Les ganglions trachéobronchiques peuvent se manifester par des signes cliniques.

La fièvre est essentiellement irrégulière. On voit en effet une série de clochers brusques revenant à intervalles irréguliers et atteignant des hauteurs très variables suivant les jours.

Cette fièvre procède par très courts accès durant

une demi-heure ou une heure. Ces accès sont rarement précédés de frissons mais ils sont souvent suivis de sueurs.

D'après Giraud on peut voir les accès revenir trois ou quatre fois par 24 heures.

D'après Bensis, d'Athènes, on voit une première poussée fébrile qui dure environ six semaines, pendant laquelle la courbe présente parfois ceci de caractéristique : des accès biquotidiens et quelquefois triquotidiens, mais on ne peut pas généraliser d'après lui et dire que toutes les courbes du Kala-azar infantile méditerranéen donnent toujours ces accès biquotidiens pouvant le différencier des autres maladies infectieuses et pouvant servir à en faire le diagnostic.

Les troubles digestifs sont fréquents et accompagnent surtout les malaises fébriles du début. On les retrouve aussi à la période de cachexie dont ils peuvent précipiter le dénouement.

Evolution. — La période d'état a une durée toujours assez longue : six mois environ, pendant laquelle le tableau clinique que nous venons de décrire subit peu de modifications. Puis le syndrome évolue de façon suivant la terminaison de la maladie.

L'évolution spontanée du Kala-azar infantile se fait en général vers la cachexie progressive et la mort.

Cependant on a constaté des cas de guérison spontanée.

Formes cliniques. — La forme aiguë, très rare, décrite par Jemma, aurait une durée de 45 à 50 jours.

Elle prendrait le masque d'une anémie pernicieuse à marche fatale. Elle s'observe surtout chez les nourrissons.

La forme subaiguë a servi de type pour notre description. C'est la forme la plus habituelle chez des enfants de 1 à 3 ans. Elle a une durée variant de six mois à un an et demi et se termine toujours par la mort en l'absence de tout traitement.

La forme chronique a une évolution plus longue : deux ou trois ans environ. Elle est entrecoupée de rémissions plus ou moins durables pouvant faire croire à la guérison et de fait si la mort en est la terminaison habituelle la guérison aurait été observée dans quelques cas.

L'association du Kala-azar au paludisme est considérée comme exceptionnelle bien que les deux maladies soient le plus souvent endémiques dans les mêmes régions. Certains auteurs ont même pensé qu'il existait un antagonisme.

Quant à la tuberculose elle paraît aussi assez rarement associée malgré l'état d'anémie profonde des petits malades.

Quant aux infections aiguës passagères : rougeole, coqueluche, grippe, etc., il est fréquent d'en observer l'association au cours d'une maladie aussi longue que le Kala-azar infantile. On a prétendu que ces pyrexies aiguës pouvaient avoir une action favorable sur l'évolution de la leishmaniose.

DIAGNOSTIC

Pour diagnostiquer le Kala-azar infantile il faut y penser. Et nous voudrions insister sur ce fait qu'il est encore en France et à Paris considéré communément et bien à tort comme une affection des plus exceptionnelles. Or, il n'en est rien, nous pouvons en rapporter plusieurs cas, d'origine méditerranéenne sans doute, mais reconnus ici même. Et il est certain qu'on en reconnaîtra bien d'autres, non pas peut-être — et souhaitons-le, d'origine parisienne, mais parmi la population étrangère immigrante qu'on rencontre si souvent maintenant à Paris et en France.

Si l'on découvre facilement le Kala-azar à Marseille où P. Giraud a publié plus de 35 cas, en Italie où Jemma accuse actuellement plus d'un millier de cas reconnus et traités par lui, ainsi que différents autres auteurs italiens (plus de 400 cas observés à la clinique pédiatrique de Naples), en Espagne où le Docteur Mario del Pino réuni 337 cas, en Portugal où le Docteur Pittaluga observe 343 cas et en Grèce où les cas sont très nombreux, c'est qu'on a appris à le

considérer là comme une maladie qui existe et à laquelle on pense.

1) *D. clinique.* On doit donc penser à la leishmaniose viscérale en présence d'un enfant au voisinage de la deuxième année, mais aussi à un âge plus avancé, et même chez l'adulte avec des signes cardinaux suivants :

Anémie intense et progressive avec décoloration de la peau et des muqueuses.

Fièvre irrégulière évoluant par très courts accès plusieurs fois répétés dans la même journée, sans frissons marqués, ni sueurs très abondantes.

Splénomégalie considérable arrivant très rapidement au-dessous de l'ombilic et gagnant ensuite la fosse iliaque gauche et l'hypogastre.

A ces signes essentiels il faut ajouter :

L'hépatomégalie toujours notable à la période d'état et parfois très importante.

La tuméfaction modérée des ganglions lymphatiques superficiels et profonds.

Un amaigrissement progressif devenant véritablement effrayant vers la fin.

Des œdèmes de la face et des extrémités, fugaces au début, mais tendant à devenir permanents à mesure que la maladie progresse et donnant avec la pâleur verdâtre un faux air de brightiques chlorurémiques aux petits malades.

Enfin l'existence fréquente des complications pulmonaires ou intestinales.

Diagnostic hématologique. — Le sang doit être

examiné au triple point de vue physico-chimique, biologique et cytologique.

a) *Modifications physico-chimiques.* — Macroscopiquement le sang des enfants atteints de leishaniose est pâle et fluide, presque complètement aqueux dans certains cas avancés.

La coagulation sanguine est cependant peu modifiée dans le plus grand nombre des cas. Nicolle dit seulement que le sang se coagule mal et lentement, sans plus de précision, et nous n'avons pas eu connaissance de recherches ultérieures sur le même sujet. M. Giraud, qui a étudié la question sur quatre observations a trouvé une coagulation à peu près normale.

De même le temps de saignement (incision du lobule de l'oreille) est à peu près normal.

b) *Modifications biologiques.* — Beaucoup de recherches biologiques ont été faites dans le Kala-azar infantile; bien peu ont donné des résultats intéressants pour le diagnostic.

Les essais de séro-agglutination des parasites;

La réaction de déviation du complément avec antigène formé par des cultures de leishmania;

La réaction de floculation de Bramachari n'ont donné que des résultats inconstants.

La formol-leucogel-réaction paraît avoir une importance pratique considérable pour le diagnostic du Kala-azar. Elle consiste à mettre deux gouttes de formol à 40 p. 100 dans 20 gouttes de sérum du malade, qui déterminent presque instantanément (quel-

ques secondes à quelques minutes) la formation d'un gel blanc opaque. Cette réaction si simple, suggérée par les travaux de Gaté et Bapacostas, mais différente de la formolgélification plus tardive (vingt-quatre heures), et sans opacification, des sérums syphilitiques, a été signalée pour la première fois par Spackman et étudiée presque aussitôt après par Napier, par Fox et Mackie. Elle est actuellement entrée dans la pratique médicale courante des Indes et a remplacé en médecine vétérinaire la ponction de la rate, du foie ou du tibia pour le diagnostic de la leishmaniose canine (Donatien et Lestoquard).

La formol-leucogel-réaction a été pratiquée chez notre malade à plusieurs reprises et a été montrée positive pendant la période de la maladie, et elle s'est peu à peu négativée au fur et à mesure de l'amélioration clinique à la suite du traitement.

Lo-Presti-Seminerio a rapporté en 1928 16 observations de Kala-azar avec formol-leucogel-réaction (Gaté, Papagostas) positive avant le traitement. Cette réaction a cédé avec la guérison.

M. Benhamou rapporte récemment un cas de Kala-azar avec formol-leucogel-réaction positive pendant la période de la maladie laquelle, d'après lui, a permis de considérer le diagnostic de Kala-azar comme à peu près certain, avant même la ponction de la rate.

M. Benhamou a recherché la formol-leucogel-réaction depuis un an dans tous les autres cas de splénomégalie fébriles, subaiguës ou chroniques (pa-

ludéennes, syphilitiques, infectieuses, leucémiques) et l'a toujours trouvée négative.

Elle n'est cependant pas rigoureusement spécifique, puisqu'on l'a obtenue dans la schistosomiase de l'homme et dans la trypanosomiase du dromadaire ; elle ne serait pas précoce, puisque Napier l'a rarement trouvée positive dans les cinq premiers mois de l'infection. Ces inconvénients ne diminuent pas sa grande valeur pratique : et l'on ne saurait plus faire le diagnostic différentiel des splénomégalies fébriles sans rechercher systématiquement la formol-leucogel-réaction, du moins chez les malades venant du bassin méditerranéen. Lorsque la ponction de rate présente quelques difficultés ou n'est pas acceptée des malades, une réaction positive au formol commande un traitement antimonial d'épreuve.

Le syndrome humoral du Kala-azar, auquel Lloyd et Paul ont consacré récemment une étude si documentée, est caractérisé par une diminution marquée du taux des albumines totales, une augmentation du chiffre des globulines et une inversion du rapport sérine-globuline. Chez le malade de M. Benhamou le chiffre des protéines totales était de 44, celui des globulines de 27, le rapport sérine-globulines de 0,93. La formol-leucogel-réaction est vraisemblablement en rapport avec ces modifications humorales, mais il semble qu'elle soit surtout liée à l'augmentation d'une fraction des globulines, insoluble dans l'eau, l'euglobuline (Brachmachari). M. Benhamou a, en effet, trouvé des chiffres identiques de protéines et de globulines

chez des malades atteints de néphrose lipoïdique ou de cirrhose de Laënnec, sans obtenir de formol-leucogel-réaction.

Ces modifications du sérum peuvent en outre devenir une indication thérapeutique. Chez le malade de M. Benhamou, alors que la fièvre avait définitivement disparu, que les chiffres des globules rouges étaient depuis longtemps normaux, que la rate avait repris des dimensions sensiblement normales, le chiffre des protéines totales restait abaissé et le rapport sérine-globuline inversé. Il se décida alors à refaire une nouvelle série de néo-stibosan, et à ce moment-là seulement le chiffre des protéines totales et de la sérine s'éleva franchement, tandis que celui des globulines s'abaissait. En l'absence de ponctions de rate répétées, le retour à la normale de l'équilibre humoral semble le meilleur test de la guérison du Kala-azar.

c) *Modifications cytologiques.* — A la période d'état il existe une formule sanguine caractéristique de cette affection, formule commandée par l'altération toujours considérable et en quelque sorte élective de tous les organes hématopoïétiques : foie, rate, moelle osseuse, ganglions.

A la période de début, l'état du sang est mal connu, car il est rare que le diagnostic soit posé de façon précoce.

Les hématies présentent des altérations toujours importantes.

Leur nombre est fortement diminué dans la plu-

part des cas. On note habituellement des chiffres variant entre 2 et 3 millions.

Dans les cas graves ou avancés, leur nombre peut tomber à 1 million et même au-dessous. Par contre, dans les cas frustes ou bénins et à la période de début, on peut trouver des chiffres très voisins de la normale.

Leur morphologie est généralement peu altérée. La polychromatophilie est fréquente mais toujours peu accusée.

La valeur globulaire est en général voisine de la normale avec toutefois tendance à rester au-dessous. La teneur du sang total en hémoglobine varie donc suivant le degré de l'anémie, elle oscille entre 50 et 60 p. 100 dans les cas moyens.

La teneur du sang en fer serait toujours très abaissée et pas en rapport avec la teneur en hémoglobine. Elle serait plutôt en rapport avec l'âge de l'enfant, le fer étant d'autant moins abondant que le sujet est plus jeune.

La résistance globulaire serait diminuée.

Les hémato blasts seraient toujours en nombre inférieur à la normale, ce qui ne saurait surprendre étant donné le caractère aplasique de l'anémie du Kala-azar.

Les leucocytes subissent aussi de notables modifications.

Leur nombre est en général très diminué, parfois voisin de la normale, jamais augmenté.

D'après les auteurs italiens Jemma et Cannata il

y a une leucopénie dans 62 % des cas seulement, un nombre normal dans 31 % des cas, une légère leucocytose dans 6,8 % des cas.

M. Giraud n'est pas d'accord sur ce point, d'après une statistique de 72 cas faite par lui-même. Il conclue que la leucopénie est de règle dans la très grande majorité des cas et qu'elle est parfois extrêmement marquée, étant donné que le chiffre normal de leucocytes est de 15.000 environ chez le nourrisson, puis de 10.000 environ dans la deuxième enfance, pour revenir seulement, vers 11 ans, au chiffre de l'adulte (7 à 8.000).

Cannata signale aussi des variations horaires considérables dans le nombre des leucocytes. Variations qui seraient indépendantes des poussées thermiques et des périodes digestives et qui, dans un cas, auraient porté ce nombre de 3.500 à 6.250 dans la même journée. M. Giraud n'est pas aussi d'accord sur ce point, car au cours des très nombreux examens hématologiques qu'il a eu l'occasion de faire, il n'a jamais observé de pareilles variations.

La formule leucocytaire est aussi fortement modifiée dans le Kala-azar à la période d'état. La mononucléose est un phénomène à peu près constant, l'augmentation portant sur les lymphocytes et les moyens mono. On trouve un chiffre de mononucléose de 55 à 85 %, donc augmenté, étant donné que chez l'enfant il est habituel de trouver 60 % de mono chez le nourrisson et 50 % environ chez l'enfant jusqu'à 11 ans.

En somme, voici la formule sanguine que Giraud

regarde comme typique du Kala-azar non traité à la période d'état :

Hématies : 2 à 3.000.000. Hémoglobine, 50 à 60 %.
Polychromatophilie légère, peu ou pas d'hématies nucléées.

Leucocytes, 2 à 4.000.

Lymphos et moyens mono, 60 %.

Grands mono, 3 %.

Polynucléaires neutrophiles, 35 %.

Eosinophiles et Mastzellen, absence ou 1 %.

Myélocytes, 1 à 3 %.

Il s'agit donc d'une anémie hypoplastique avec leucopénie et mononucléose.

Sans doute, cette formule n'est-elle pas absolument pathognomonique et peut se rencontrer au cours de splénomégalies chroniques autres que le Kala-azar. Elle traduit seulement une atteinte assez grave des organes hématopoïétiques sans gros effort de régénération sanguine.

Elle ne peut donc en aucun cas suffire pour établir le diagnostic de la leishmaniose viscérale et la recherche du parasite est, dans tous les cas, nécessaire pour avoir une certitude absolue. Cependant, quand on la retrouve en concordance avec le tableau clinique de l'affection, elle constitue un élément de probabilité non négligeable, qui doit justement faire insister dans la recherche de la formol-leucogel-réaction positive ou des leishmania même lorsque, par exception, cette recherche a été négative à une première exploration.

A la période de cachexie, l'anémie devient considérable (1 million et au-dessous); l'hémoglobine suit une marche parallèle (20 à 30 %); la leucopénie s'aggrave encore, le chiffre des leucocytes pouvant tomber aux environs de 1.500. La mononucéose reste à peu près stationnaire et il apparaît souvent à ce stade un plus grand nombre de formes anormales : myélocytes et cellules indifférenciées traduisant un effort ultime et mal adapté des organes hématopoïétiques.

Recherche du parasite. — On peut rechercher le parasite soit dans le sang périphérique, soit dans les organes hématopoïétiques : foie, rate, ganglions, moelle osseuse.

a) *Recherche dans le sang périphérique.* — La présence du parasite dans le sang périphérique est un fait non douteux, quelle que soit la période de la maladie. On a pu réussir en effet des cultures dans un certain nombre de cas (Cannata et Caronia). Parfois même on peut le trouver à l'examen direct. Cependant il est toujours en très petit nombre et les examens les plus soigneux peuvent demeurer négatifs.

b) *Recherches dans les ganglions.* — Les ganglions étant en général peu parasités, la simple ponction suivie d'étalement du suc ganglionnaire reste le plus souvent négative. L'excision d'un ganglion superficiel (Cochrane) avec lequel on fait des frottis directs serait le plus souvent suivie de succès, mais même par ce procédé on peut avoir des échecs alors que l'enfant est cependant fortement infecté.

c) *La ponction du foie* serait plus fidèle, car cet organe est souvent fortement parasité, moins toutefois que la rate et la moelle osseuse. De plus, c'est un organe volumineux et facilement accessible et sa ponction passe pour assez inoffensive. Cette méthode est considérée comme le procédé de choix chez les animaux dont la rate est difficile à atteindre et Nicolle dit en avoir obtenu dans ces conditions d'excellents résultats. Mais chez l'enfant la rate est aussi dure et au moins aussi facile à piquer, comme d'autre part elle est plus riche en parasites, nous ne voyons aucune raison de nous adresser à la ponction du foie aussi dangereuse et moins sûre.

d) *La moelle osseuse* est, après la rate, l'organe le plus riche en parasites. Aussi les médecins italiens, à la suite de Pianese, utilisent-ils couramment sa ponction pour le diagnostic du Kala-azar.

Ce procédé, toujours inoffensif, pourvu que l'on prenne des précautions élémentaires d'aseptie, donne le plus souvent de très bons résultats. Les auteurs italiens le considèrent comme le procédé de choix. Cette méthode n'est pas employée en France et dans les autres pays à laquelle on préfère la ponction de la rate.

e) *La ponction de la rate* se présente au contraire comme une intervention d'une très grande simplicité et aussi d'une parfaite inocuité si l'on veut bien observer quelques précautions élémentaires et se conformer à la technique recommandée par Nicolle. Se servir d'une aiguille en acier assez fine, neuve et bien

acérée. Cette aiguille pourra être assez courte car la rate du Kala-azar est toujours immédiatement sous la paroi.

On peut monter sur l'aiguille une seringue en verre de 2 cc., mais cela n'est même pas absolument nécessaire.

L'enfant sera couché sur le côté droit et bien immobilisé par deux aides, un maintenant le thorax et les membres supérieurs, l'autre le bassin et les membres inférieurs.

Il est inutile le plus souvent de chercher à faire saillir la rate, car elle est habituellement si grosse qu'elle s'applique contre la paroi et s'offre pour ainsi dire d'elle-même à la ponction.

Le point de ponction importe peu, cependant il est préférable de piquer au ras du rebord costal, point le moins mobile de l'organe.

Après aseptie de la région piquer franchement et en un seul temps au point choisi.

Ceci fait, Giraud conseille, pour éviter toute dilacération du tissu splénique, qu'il ne faut opposer aucune résistance aux mouvements toujours limités de l'aiguille. Après quelques secondes et sans attendre que du sang apparaisse au niveau de l'embout, retirer l'aiguille d'un coup sec et en projeter le contenu sur des lames de verre bien propres préparées à cet effet. Si l'on a adapté une seringue sur l'aiguille il faut faire une ou deux efforts d'aspiration puis même s'il n'est rien venu on la retirera comme il est indiqué ci-dessus. Il faut éviter d'aspirer trop

de sang qui diluerait la petite quantité de pulpe splénique contenue dans l'aiguille et rendrait plus difficile la recherche des parasites sur les frottis.

La ponction terminée on tiendra l'enfant au lit pendant quelques heures et on ne lui donnera que de petites quantités de liquide tiède pour éviter la vaso-dilatation digestive. On mettra également un bandage de corps un peu serré autour de l'abdomen. Il est classique de donner aussi à l'enfant une potion au chlorure de calcium douze heures avant et douze heures après la ponction.

Le professeur Aravantinos, d'Athènes, a fait construire une aiguille spéciale pour la ponction de la rate, qui est couramment employée actuellement en Grèce avec de très bons résultats.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'examen clinique, hématologique et humoral suffit dans la plupart des cas pour éliminer avec certitude toutes les maladies capables de simuler de près ou de loin le Kala-azar et pour poser un diagnostic de très grande probabilité.

Cependant, les erreurs sont encore innombrables et surtout à la période de début, alors que la rate n'a pas encore pris cet énorme développement qui restreint singulièrement le nombre des hypothèses possibles.

La fièvre typhoïde et la mélitococcie peuvent être

confondues avec la période fébrile continue qui marque souvent le début du Kala-azar infantile. Mais la rate, quoique nettement percutable, n'est jamais aussi grosse, la fièvre est plus régulière et ne procède pas par très courts accès bi ou tri-quotidiens. Enfin les procédés de laboratoire : hémoculture et sérodiagnostic donneront certainement des résultats négatifs dans la leishamiose.

La typhobacillose, dont on connaît la fréquence chez l'enfant, sera plus difficile à éliminer. En présence d'une anémie avec fièvre, amaigrissement rapide et même adénopathie trachéo-bronchique visible à la radio, il est difficile de ne pas penser à la tuberculose. Mais dans ce cas la formule sanguine est modifiée dans le sens de la leucocytose avec polynucléose. La cuti et l'intradermo-réaction sont positives; la fièvre, tout en étant irrégulière, procède par accès plus durables, enfin, la rate ne subit pas un développement aussi rapide.

A la période d'état, l'hypersplénomégalie facilite singulièrement le diagnostic, peu d'affections étant susceptibles de provoquer l'apparition d'une rate aussi volumineuse.

Le paludisme grave de l'enfant, d'ailleurs très rare en France, donne bien une grosse rate avec anémie et fièvre irrégulière.

C'est avec cette maladie qu'on commet des erreurs de diagnostic avant que la ponction de la rate soit faite, et que la preuve soit donnée par l'examen des frottis spléniques rapportés.

Mais cette fièvre procède par accès moins courts, survenant à heure fixe, précédée de frissons et suivis de sueurs abondantes.

L'amaigrissement est moins rapide que dans le Kala-azar. La recherche patiente de l'hématozoaire sera le plus souvent positive.

La péritonite tuberculeuse est cependant souvent confondue avec le Kala-azar.

Une palpation un peu attentive de l'abdomen suffira cependant pour éliminer sans difficulté un pareil diagnostic.

L'hérédo-syphilis à forme hépatosplénomégalye donne peu ou pas de fièvre, la rate est généralement moins grosse; l'examen hématologique montre de la leucocytose avec réaction myéloïde. La réaction de Wasserman, la recherche des stigmates, l'étude des antécédents dispenseront dans tous les cas d'un traitement d'épreuve toujours mal supporté.

La tuberculose de la rate donne une fièvre hectique avec grandes oscillations quotidiennes, la formule sanguine révèle de la leucocytose avec polynucléose. La recherche des antécédents et l'évolution de la maladie permettront, dans la plupart des cas, un diagnostic assez facile.

L'anémie pseudo-leucémique, d'ailleurs souvent causée par la syphilis, donne aussi de très grosses rates, mais l'examen du sang montre une anémie plasmatique avec forte leucocytose (20 à 30.000), réaction myéloïde et présence d'une très grande quantité d'hématies nucléées.

Les leucémies : leucémie aiguë ou leucémie myéloïde seront facilement éliminées par un simple examen du sang.

Les tumeurs primitives de la rate donnent une splénomégalie monosymptomatique sans fièvre élevée ni modification importante de la formule sanguine. Il s'agit là d'ailleurs, le plus souvent, d'un diagnostic d'élimination.

Le syndrome de Banti réalise aussi une splénomégalie primitive avec atteinte hépatique secondaire et l'examen du sang montre une anémie avec leucopénie. Mais il y a en plus une cirrhose terminale qui donne le cachet à la maladie et qui n'existe pas dans le Kalâ-azar infantile.

TRAITEMENT

Jusqu'à ces dernières années encore il n'y avait pas de traitement du Kala-azar, les nombreux médicaments essayés étaient restés inefficaces.

On avait essayé la quinine; son manque d'action venant même à l'appui de diagnostic de Kala-azar.

Puis tous les arsenicaux : hectine, atoxyl, cacodylates, novarsénobenjol, et l'on avait cru leur trouver une action bienfaisante. Celle-ci n'avait rien de spécifique, l'amélioration qu'on put observer étant due uniquement à l'action tonique du médicament.

De même les vaccins, la radiothérapie, les mercuriaux furent essayés, enfin la splénectomie.

Splénectomie. — Celle-ci mérite d'être signalée plus longuement. Salazar de Souza y consacre un article dans les Archives de Médecine des Enfants, puis y insiste de nouveau au Congrès de Médecine tropical de 1923. Il rapporte des résultats satisfaisants. Mais l'observation de Lemièrre, Kindberg et Bernard, quelque temps après, nous montre une malade qui

sembla améliorée et qui succomba à la cachexie, le traitement antimonial étant commencé trop tard.

Expérimentalement. Ch. Nicolle l'a démontrée inefficace contre le Kala-azar du chien qui continue à évoluer.

Enfin aujourd'hui cette méthode n'a qu'une valeur historique pour le traitement du Kala-azar.

On peut affirmer qu'actuellement on connaît le traitement spécifique du Kala-azar, à tel point que le pronostic autrefois si redoutable est totalement modifié.

A moins d'infection surajoutée, un Kala-azar diagnostiqué à temps et traité convenablement doit guérir.

Après les tâtonnements du début (où la mortalité était de 90 p. 100) que nous ne retracerons pas ici, le traitement antimonial a été préconisé par Nicolle et Mesnil en 1906, expérimenté par Pliner et Thomsen, et par Broden et Rodhain en 1908 par Vianne et Marchado, en 1913, avec succès dans les deux cas.

C'est Caronia et Di Cristina, en 1914, qui appliquèrent pour la première fois l'antimoine au traitement du Kala-azar infantile.

C'est à partir de cette date que la mortalité tombe de 90 à 20 p. 100 et même au-dessous. On a tout d'abord utilisé le tartre stibié par voie veineuse, très dilué à 1 ou 2 p. 100, en débutant à 2 centigrammes pour atteindre 7, mais il provoquait parfois des états dépressifs pouvant aller jusqu'au collapsus. La solution de Castellani :

Tartre stibié	1 gramme
Glycérine	30 grammes
Solution phéniquée à 2 %.	40 grammes

a été utilisé par voie intramusculaire sans grand succès.

La médication stibiée n'est pas sans inconvénients, l'intolérance peut se manifester au moment de l'injection par de la toux, ou par des nausées immédiatement après, des vomissements plus tardifs (quatre à cinq heures) ou une diarrhée intense avec de la cyanose et du collapsus.

D'autre part, il est nocif pour les tissus et doit être injecté en plein muscle ou dans la veine. Le traitement doit être prolongé, 20 à 30 injections, quelquefois même plus (40 à 50).

Pour éviter l'accumulation du médicament, les injections seront répétées tous les deux ou trois jours chez les enfants en assez bon état général, tous les trois ou quatre jours chez les enfants plus affaiblis et surtout chez les cachectiques.

Le traitement par le sel d'antimoine doit être commencé à temps (premier ou deuxième mois de la maladie). Au contraire, en présence d'un malade dont la maladie date depuis six mois, qui a une rate énorme et qui est déjà cachectique avec une anémie considérable, il est évident que le terrain ne sera guère favorable au traitement et on peut dans ce cas subir un échec.

Il faut éviter à tout prix l'interruption du traitement. On doit procéder à une seule série d'injections

poursuivie jusqu'à la guérison quelle que soit la lenteur de celle-ci; toute interruption du traitement étant en général le signal d'une rechute et une cause de production de l'état de stibio-résistance.

Les médicaments employés peuvent être classés en deux groupes : les composés minéraux (tartre stibié et émétique de soude) et les composés organiques (stibényl, néostibosan, stibional, etc.).

Le tartre stibié et émétique de soude sont employés en injections intraveineuses.

Les composés organiques (stibenyl), néostibosan, stibional, etc.) sont beaucoup plus avantageux parce qu'ils donnent des meilleurs résultats et parce qu'ils sont beaucoup moins toxiques pour les reins. Ils peuvent être employés par voie intraveineuse et intramusculaire.

Le stibional, dans notre cas, a été pour nous un remède très utile pour la facilité avec laquelle nous avons pu l'utiliser en injections intramusculaires. Le stibional renferme par centim. cube 0.018 d'antimoine et correspond à 5 centim. cubes d'une solution à 1 p. 100 de tartre stibié.

On commence par une petite dose d'un quart ou un demi-centim. cube pour monter plus tard à deux centim. cubes.

Les piqûres sont faites au rythme de deux par semaine.

Le néostibosan a été employé par voie intramusculaire récemment par Anderson et Broc dans un cas de Kala-azar où il a donné de très bons résultats. Il

a été employé en injections intramusculaires à la dose de 0,25 dans 5 centim. cubes d'eau physiologique, au début deux fois par semaine, puis toutes les semaines environ, puis tous les quinze jours en raison de l'amélioration de l'état général.

Ces produits méritent donc d'être conservés comme agents thérapeutiques actifs, pour la cure du Kala-azar infantile. Ils nous semblent particulièrement recommandables chez le tout jeune enfant dont les veines sont difficilement accessibles, à condition toutefois d'en surveiller très attentivement les effets pour interrompre le traitement au moindre incident.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(LEREBOULLET, CHABRUN et BAIZE).

L'enfant Elda C..., 5 ans $\frac{1}{2}$, est adressée à l'hospice des Enfants-Assistés le 14 novembre 1930 par notre confrère le Docteur Vacher (de Saint-Denis) pour un mauvais état général et un amaigrissement dont la cause lui échappe.

L'histoire de l'enfant est des plus imprécises. Les renseignements font défaut. On sait que la malade est née à La Rochelle, de parents Italiens, mais, de bonne heure, elle est venue dans le Midi de la France. Elle a vécu pendant environ quatre ans à Cannes. Pendant son séjour dans cette ville elle a été mordue par un chien au visage; la morsure a guéri sans complications locales. Puis la malade a habité pendant quelques mois à La Rochelle. Enfin elle est venue à Saint-Denis.

Les parents s'inquiétaient peu de la santé de leur enfant, qui maigrissait mais restait assez vive et assez gaie, et c'est sur l'avis formel du Dr Vacher que la petite malade est amenée à l'hôpital.

A son entrée, le 10 novembre, la malade, âgée de 5 ans $\frac{1}{2}$, est légèrement hypotrophique. Elle ne pèse que 14 kilogr. 700. Elle est pâle, fatiguée, fébrile.

Son examen met aussitôt en relief quatre symptômes essentiels :

- une fièvre élevée,
- une splénomégalie considérable,
- une hépatomégalie presque aussi importante,
- une anémie très nette.

Ce n'est toutefois pas immédiatement que nous pensons au kalazar et l'hypertrophie du foie et de la rate nous oriente au début vers une cirrhose infantile hépatosplénique, mais une analyse plus attentive permet de chercher d'un autre côté.

La *fièvre* est élevée et irrégulière. A des jours de fièvre modérée (38°) succèdent des jours où la température atteint et dépasse 40°. Les paroxysmes fébriles se succèdent sans aucune régularité, de la façon la plus capricieuse. Et d'ailleurs la température prise de 3 heures en 3 heures montre que dans une même journée la fièvre est très instable. Si parfois le thermomètre se maintient à un niveau uniforme pendant toute une journée, le plus souvent on note dans les 24 heures deux ou trois poussées de fièvre élevée séparées par autant de profondes rémissions. Les oscillations de la température sont ainsi très amples (de 37° à 40°) et très rapides. Les accès de fièvre sont assez bien tolérés. Les frissons qui les précèdent demeurent légers. Pendant les paroxysmes, il existe un peu d'abattement, les sueurs font défaut.

A l'examen, l'abdomen de l'enfant paraît volumineux.

La *rate* est énorme. Facilement accessible à la palpation, elle emplit l'hypochondre, le flanc gauche et descend jusque dans la fosse iliaque. Son bord antérieur crénelé atteint l'ombilic. Les dimensions de ses deux diamètres sont 18 et 12 centimètres.

Le *foie* est également augmenté de volume; lisse, non douloureux et de consistance normale, il déborde les fausses côtes de 3 centimètres. Sa hauteur sur la ligne mamelonnaire est de 11 centimètres.

Enfin, dernier symptôme essentiel, l'enfant est pâle;

ses téguments et ses muqueuses sont décolorés. L'examen du sang confirme l'existence d'une *notable anémie* sans leucocytose, mais au contraire avec une tendance à la leucopénie et la mononucléose :

Hémoglobine : 60 %.

G. rouges : 2.260.000.

G. blancs : 6.400.

Valeur globulaire : 1,1.

Lymphocytes : 32 %.

Grands monos : 4 %.

Moyens monos : 20 %.

Myélocytes : 1 %.

Poly. neutro : 43 %.

Pas d'hématozoaires. En dehors de ces symptômes cardinaux, l'examen ne fournit que des signes négatifs.

L'appareil respiratoire est normal. Une cuti-réaction à la tuberculine est positive, mais la radiographie des poumons fournit une image normale.

Rien au cœur.

Pas d'hypertrophie des ganglions lymphatiques.

La gorge est normale; le système nerveux pareillement.

Un Bordet-Wassermann du sang est négatif.

Les urines ne renferment ni pus ni albumine.

Devant de tels commémoratifs et de tels symptômes, l'hypothèse d'une affection parasitaire est aussitôt envisagée.

L'irrégularité de la courbe thermique, l'absence d'hématozoaires dans le sang, l'inefficacité de la quinine démontrent nettement qu'il ne s'agit pas de paludisme.

C'est alors que le diagnostic de kala-azar est jugé probable. Cette hypothèse est d'accord avec la notion du séjour de l'enfant à Cannes et confirmée par un double examen.

La rate est ponctionnée le 1^{er} décembre, et sur les

frottis de pulpe splénique, on note l'existence indiscutable d'assez nombreuses *Leishmania*.

Sur le conseil du Docteur Ben Hamou, d'Alger, qui nous en signale l'importance, nous pratiquons d'autre part dans le sérum, la réaction de Gaté et Papacostas, et l'on obtient la réponse habituelle en cas de kala-azar : opacification et gélification presque immédiate sous l'action de 2 à 3 gouttes de formol dans un centimètre cube de sérum.

Devant de telles preuves, le traitement par l'antimoine est décidé. La petite malade a des veines inaccessibles, et après essais infructueux, on est obligé de recourir à un traitement intramusculaire. C'est pour cette raison que nous choisissons le *Stibional*, produit italien dont une provision nous est obligeamment donnée et qui est une des rares préparations d'antimoine bien tolérée par le tissu musculaire. Chaque centimètre cube de cette solution correspond à 0.018 d'antimoine.

Du 11 décembre 1930 au 8 avril 1931, la petite malade reçoit 27 injections intrafessières de *Stibional*. Les premières injections sont respectivement de 1/4, 1/2, 3/4, 1, 1 1/2 c. c. Toutes les suivantes sont de 2 c. c.

Les piqûres sont faites au rythme de 2 par semaine.

Un tel traitement représente une dose assez considérable d'antimoine puisqu'elle atteint presque 1 gramme (0 gr. 86) réparti en 27 piqûres.

Les injections furent d'abord bien supportées, mais à partir de la 22^e se manifestèrent des signes d'intolérance, douleur locale, rougeur transitoire mais diffuse des téguments, vomissements incoercibles qui firent cesser le traitement à la 27^e injection. A ce moment, d'ailleurs, l'amélioration était telle que l'arrêt du traitement était rendu légitime par les progrès réalisés.

Sous l'influence du traitement, l'état général s'est amélioré. Le poids a passé de 13 kil. 800 à 15 kil. 550.

La fièvre s'est atténuée d'une façon très progressive et très lente. Actuellement, l'enfant est sensiblement apyrétique.

La rate, d'une façon tout aussi progressive, a diminué de volume dans des proportions considérables. Actuellement elle déborde à peine les fausses côtes. Les dimensions actuelles de ses diamètres sont de 9 et 6 centimètres.

De même, le foie qui avait augmenté depuis le premier examen, a diminué de hauteur. Il dépasse toutefois encore les fausses côtes de 3 centimètres environ et mesure 13 centimètres sur la ligne mammaire et paraît encore augmenté de consistance.

A l'examen du sang, l'anémie a rétrogradé; la leucopénie et la mononucléose ont disparu, comme le montrent les examens successifs.

	21 Janvier	10 Mars
Hémoglobine	75 %	80 %
Globules rouges	4.100.000	3.640.000
— blancs	3.600	7.600
Lymphocytes	14 %	8 %
Moyens et grands monos...	68 %	30 %
Poly. neutro.....	16 %	55 %
Myélocytes	2 %	4 %
Cellules de Türck.....	2 %	0 %

Une recherche des *Leishmania* dans le frottis de pulpe splénique a été négative le 14 avril.

Enfin la réaction de Gaté et Papacostas s'est peu à peu négativée au fur et à mesure de l'amélioration clinique. Mais cette réaction a paru l'élément du syndrome le plus difficile à réduire. Elle ne s'est modifiée qu'à partir du 27 avril et sa négativation a progressé depuis la cessation du traitement. La réaction est actuellement (6 mai) pleinement négative.

OBSERVATION I

(de M. LABBÉ, TARGHETTA et AMEUILLE).

Il s'agit de deux enfants serbes réfugiés à Nice, une fillette de 9 ans et un petit garçon de 6 ans, le frère et la sœur. La première a été prise de fièvre à grandes oscillations, le 15 septembre 1917; depuis lors, elle a continué à avoir des accès fébriles, d'abord quotidiens, puis espacés, avec un gros foie et une grosse rate sans troubles intestinaux.

Le second a présenté les premiers symptômes dans les derniers jours de 1917, avec une courbe thermique analogue à celle de sa sœur et d'une symptomatologie presque identique, mais sans augmentation de volume du foie.

En janvier, la ponction du foie chez la fillette, de la rate chez le petit garçon, a permis de ramener quelques gouttes de sang contenant en quantité assez importante des *Leishmanies* libres ou incluses dans des macrophages. M. Laveran, qui a examiné ces préparations, a confirmé le diagnostic. Les mêmes parasites ont été retrouvés, mais bien plus difficilement, dans le sang prélevé à la pulpe du doigt du petit garçon.

Ces deux malades ont certainement contracté leur affection en France. Ils y sont arrivés dans les derniers jours de janvier 1916 et se sont installés immédiatement à Nice, 18 mois avant les premiers symptômes morbides. Pour qu'ils aient contracté la maladie hors de France, il faudrait donc que l'incubation de celle-ci fût d'au moins 18 ou 20 mois, ce qui est peu vraisemblable. L'incubation du kala-azar infantile est certainement longue, mais d'une durée néanmoins beaucoup plus courte que ce délai, puisque la maladie a été rencontrée chez des enfants de moins d'un an; le cas princeps, celui de Cathoire, concerne un enfant de six mois; même si ce

dernier a été infecté dès sa naissance, cela donne juste une incubation de six mois.

Chez un autre malade observé par les mêmes auteurs, un enfant de quinze mois, s'est déroulée la même série de symptômes : fièvre irrégulière, amaigrissement extrême, anémie du même type que dans les deux cas précédents; l'enfant a fini par guérir. Il s'agissait, selon toute vraisemblance, d'un cas de leishmaniose infantile, mais ces auteurs ont d'abord longuement hésité avant d'arriver au diagnostic exact, et lorsque celui-ci a été posé au nom de la clinique, il était trop tard pour le confirmer par la recherche directe du parasite.

OBSERVATION II

(de CARNOT et LIBERT).

En résumé, il s'agit d'un soldat atteint de kala-azar contracté, semble-t-il, en Macédoine et ayant évolué pendant deux ans et demi.

L'existence d'une splénomégalie d'accès fébrile et d'une anémie accompagnée de cachexie, imposait tout d'abord l'idée de paludisme. Toutefois, la recherche des plasmodiums était constamment négative, le traitement quinquine échouait complètement, la formule sanguine n'était pas celle du paludisme. Une ponction de la rate donna alors la clef du diagnostic, et seul ce procédé d'investigation nous a été véritablement utile, car ni les symptômes cliniques, ni même l'autopsie ne nous ont permis aucune constatation décisive.

Le cas que nous venons de rapporter semble bien être imputable soit au séjour en Macédoine, soit au contact des Sénégalais; nous avons cependant à faire remarquer la longue incubation de la maladie qui n'a repris définitivement qu'un an après le retour en France de ce soldat et plus de deux ans après les premiers accès.

D'après les données que nous a transmises M. Guillemont, la rate n'a commencé à devenir très hypertrophiée qu'à la deuxième année; la splénomégalie semble même avoir été postérieure à l'hypertrophie du foie. Le fait est important à connaître dans le diagnostic souvent si difficile des splénomégalies. Les lésions anatomiques étaient d'ailleurs beaucoup plus accentuées encore au niveau du foie que la rate, puisqu'elles allaient jusqu'à l'atrophie jaune aiguë. Ce cas montre que l'on doit toujours, même à Paris, avoir présente à la mémoire la possibilité d'une leishmaniose, et que la ponction de la rate doit toujours être faite systématiquement pour la recherche des parasites, même dans les cas de splénomégalie en apparence primitive.

OBSERVATION III

(MM. Jules RENAULT, MONIER-VINARD et G. GENDRON).

Il s'agit d'une enfant, Simone G..., née à Saïgon le 16 février 1919 et venue en France en juin 1919. L'enfant séjourna 3 mois à Nice, puis à Marseille où ses parents ont une propriété hors de la ville. C'est là qu'elle vécut de septembre 1919 à septembre 1921, sauf pendant deux mois d'été qu'elle passa dans l'Aveyron.

En juillet 1921, alors que l'enfant a 2 ans et demi, survient une diminution de l'appétit et de l'entrain. En octobre 1921, la petite fille vient habiter Paris, et dès son arrivée quelques troubles digestifs avec vomissements et diarrhée déterminent la venue du médecin. Le 12 octobre 1921 l'enfant est examinée pour la première fois.

Le diagnostic du kala-azar a été posé après ponction de la rate et recherche des nombreux *Leishmania*. L'enfant a été traité par le Stibenyl (acétyl-amino-phényl-Stibinate de soude) pendant 8 mois, surtout par injections intrafessières qui ont été parfaitement tolérées. Les

dimensions de la rate, qui étaient énormes, diminuaient successivement.

Au point de vue épidémiologique, ce cas de kala-azar est intéressant comme étant le premier cas contracté en France, à Marseille (juillet-septembre 1921); cet enfant vivait hors de cette ville, dans une vaste propriété entourée de murs dont elle ne sortait que rarement et en automobile. Nous pensons que l'agent de contamination a été un chien vivant dans la propriété, quoique hors de la maison, et qui jouait quelquefois avec l'enfant. Cet animal, en effet, est tombé malade en automne 1921; il maigrit beaucoup, perdit son poil, et le père de l'enfant le fit abattre. Mais trois autres chiens tombèrent malades à leur tour et succombèrent quelques mois après le premier. Nous n'avons pu, malheureusement, procéder sur ces animaux aux recherches qui nous auraient, croyons-nous, permis de déceler chez eux le kala-azar, mais cette origine canine est vraisemblable.

Voici le détail des injections de stibenyl faites pendant la durée de la maladie :

MOIS	NOMBRE D'INJECTIONS	DOSES DE STYBENYL	INTERVALLE ENTRE LES INJECTIONS
Novembre-décembre 21..	8	0 gr. 82	} tous les 3 jours.
Janvier 22	10	1 gr. »	
Février 22	10	1 gr. »	
Mars 22	12	1 gr. 75	
Avril 22	14	2 gr. 59	} tous les 2 jours.
Mai 22	16	3 gr. 20	
Juin 22	44	2 gr. 80	
Juillet 22	8	1 gr. 60	
	92	14 gr. 76	

OBSERVATION IV

(E. BURNET et E. MASSELOT).

Il s'agit d'une malade 38 ans, sans profession, entrée le 28 novembre 1924 dans le service pour des accès de fièvre à type pseudo-palustre ayant débuté le 1^{er} novembre 1924. L'accès consiste en frissons violents qui durent une demi-heure, suivis de sensations de chaleur qui durent quatre ou cinq heures et se terminent par des sueurs abondantes. La température atteint 39° à 40°.

La malade a fait, en août, septembre et octobre 1923, une affection semblable, consistant en fièvre intermittente très vive, grosse rate et anémie très marquée, qui l'a conduite en deux mois environ à un état de cachexie tel qu'une issue fatale semblait devoir intervenir. Contrairement à toute attente, la malade guérit et resta d'octobre à novembre 1924 sans présenter de température et dans un état général parfait.

A cette époque les hémocultures étaient restées négatives, les séro-diagnostics négatifs également, l'intra-dermo-réaction de Burnet négative; la recherche de l'hématozoaïne était demeurée infructueuse et plusieurs injections de quinine à 1 gr. 50 pro die n'avaient donné aucun résultat.

A cette première atteinte la rate était devenue très grosse et dure et cette tuméfaction de la rate avait complètement disparu à la guérison.

La malade se présente à l'examen comme une anémique à grosse rate. Cette fois-ci l'anémie est moins intense.

Cette anémie s'accompagne d'une hypertrophie splénique très notable. La rate dure atteint presque l'ombilic; elle semble très mobile, n'est nullement douloureuse à la pression et ne varie pas de volume. En dehors de ces symptômes, la malade présente une fièvre procédant par

accès brutaux, la laissant en parfait état dans l'intervalle des accès qui rappellent tout à fait la fièvre palustre. Les recherches d'hématozoaires sont négatives. Les injections intramusculaires des sels de quinine à dose massive et les injections intraveineuses de quinine répétées ne donnent aucun résultat.

L'hypothèse du kala-azar étant soulevée, une ponction de la rate est pratiquée le 6 janvier 1925 et ne donne aucun résultat, la rate n'ayant sans doute pas été atteinte par l'aiguille.

Devant l'échec de toute thérapeutique, y compris l'électargol intraveineux et les colloïdases d'or intraveineuses, une splénectomie est tentée par le D^r Bouquet dans l'espoir de juguler la maladie; mais le pôle supérieur de la rate étant adhérent, on est obligé de laisser l'organe en place. Des ponctions faites avec une grosse aiguille en plein tissu splénique permettent de déceler à l'examen direct la présence des leishmania du kala-azar.

Les suites opératoires ont été troublées par une broncho-pneumonie qui a emporté le malade en une semaine.

Le traitement par l'émétique de soude n'a pu être tenté.

OBSERVATION V ESCHBACH (de Bourges).

Il s'agit d'un étudiant à Paris, Az..., qui, en janvier 1925, accuse une constipation opiniâtre à laquelle il n'est pas habitué. Elle est suivie d'une fatigue croissante qui l'oblige en mars à cesser toute occupation. En avril, il a des accès de fièvre à 39°. Il transpire abondamment toutes les nuits, perd l'appétit, maigrit et prend une teinte foncée. Il est mis en congé en mai pour troubles digestifs avec insuffisances glandulaires et renvoyé dans sa famille.

Antécédents : Passé morbide très restreint, diphtérie en janvier 1922, ictère catarrhal en août 1922. L'un et l'autre ont été contractés pendant qu'il accomplissait son service militaire en Tunisie. Jusqu'à ce déplacement, il avait toujours vécu dans le Cher. Il a séjourné à Tunis d'avril 1921 à décembre 1922, sauf deux mois de convalescence passés en Kroumyrie, dans la montagne à Aïn-Draham. Il est ensuite resté un mois et demi à Antibes, de décembre 1922 à février 1923, puis il est allé à Dijon jusqu'en mai 1923, d'où il a regagné le centre de Paris. Il n'a eu ni paludisme ni dysenterie.

Examen : Aspect caractéristique (7 juin 1925), ventre saillant. Rate énorme, occupant l'hypochondre gauche, une partie de la fosse iliaque, et s'avancant jusqu'à l'ombilic; elle mesure 23 centimètres sur 23. Elle est lisse, résistante, à bord tranchant, non douloureuse.

Le foie mesure 14 centimètres de hauteur.

Diagnostic : L'association de fièvre, teint bronzé, grosse rate, chez un jeune homme ayant séjourné sur les rives de la Méditerranée, font penser au kala-azar.

La ponction de la rate rapport des *Leishmania*.

Traitement : Le malade est mis en traitement par les injections intraveineuses d'émétique (stibyal) pendant trois semaines sans interruption. On remarque déjà une amélioration. Après une interruption d'un mois et demi on reprend le traitement par le stibenyl à la dose de 0,30 tous les deux jours (15 jours).

En août, une nouvelle série de dix injections de 0,12 de stibyal est pratiquée et une autre en septembre. En octobre, le malade est complètement guéri (rate normale, etc.).

Si l'on admet que la contamination s'est produite pendant le séjour du jeune homme dans les pays méditerranéens, on doit noter la longue durée de l'incubation qui aurait été d'au moins deux ans entre l'infection par

le parasite et l'apparition des premiers symptômes. Le contact avec des chiens n'a pas été signalé.

La guérison a été obtenue en 4 mois.

OBSERVATION VI (De ANDERSON et BROC)

Sur un cas de kala-azar traité par le Nég-Stibosan.

G... Irène, née le 3 juin 1928, près de Kairouan, au domaine d'El Alem; parents Italiens. Enfant élevée au sein, ayant toujours été bien portante jusqu'au 19 avril 1929. Début brusque par une éruption de cloques (?) autour du cou et un accès de fièvre à 40°. La fièvre persistant, assez irrégulière, mais donnant lieu à des accès, l'enfant est montrée à un médecin qui pratique 5 piqûres de quinine ou de quinoforme à 0,50 centigrammes. Pas d'amélioration. La fièvre continue, l'enfant maigrit, présente de la diarrhée, pâlit considérablement.

Le 5 ou 6 juillet, les parents amènent l'enfant à Tunis et demandent à l'Institut Pasteur un séro-diagnostic qui donne des résultats négatifs pour les fièvres typhoïde et méditerranéenne.

L'enfant nous est montrée vers le 15 juillet. Très amaigrie, atteinte de diarrhée profuse, refusant l'alimentation, agitée et présentant de la fièvre tous les soirs. Elle est très pâle, d'une blancheur cireuse; la peau est molle, épaisse, donnant l'impression d'être œdémateuse, infiltrée; le foie déborde à peine les fausses côtes; la rate les dépasse d'un travers de doigt seulement.

Frappés par l'histoire de la maladie, l'aspect spécial de la peau, sa teinte, la fièvre irrégulière, l'insuccès de la quinine, nous décidons la famille à laisser pratiquer à l'Institut Pasteur une ponction de la rate. Celle-ci montre de nombreuses Leishmanies.

Les veines du cou de l'enfant étant peu visibles, nous

commençons, le 20 juillet, des injections intramusculaires de néo-stibosan (693 Bayer, Meister et Lucius) dans la région fessière au point d'élection.

Nous avons constaté au cours des piqûres une reprise assez rapide de l'appétit, la disparition de l'agitation, le retour du sommeil et la reprise du poids.

Après la sixième piqûre les téguments sont commencé à se recolorer et à prendre leur aspect œdématisé. Après la douzième piqûre l'enfant, qui ne marchait plus depuis très longtemps, a fait quelques pas.

Poids le 20 juillet..... 8 kil. 600

Deux mois après..... 8 kil. 900

Le 7 décembre 1929..... 9 kil. 640

Le médicament a été bien toléré, à part quelques nodules qui ont rapidement disparu et la formation d'un abcès à la suite d'une piqûre faite dans des conditions défectueuses. Nous avons commencé des injections de 0,25 dans 5 c. c. d'eau physiologique, deux fois par semaine, puis toutes les semaines environ, puis tous les quinze jours, en raison de l'amélioration de l'état général et de l'éloignement de l'enfant, qui était retournée à El-Alem. Nous avons cessé le traitement en décembre; l'enfant paraissait guérie. Les parents l'ont emmenée au Maroc.

Jusqu'à présent aucun cas de kala-azar n'avait été signalé dans la région de Kairouan. Notre observation est probablement aussi le premier cas de kala-azar traité en Tunisie par les injections intramusculaires de néostibosan, médicament dont l'action nous a paru très efficace et d'un maniement commode.

CONCLUSIONS

1. L'anémie splénique infantile par leishmania, Kala-azar méditerranéen, s'observe de plus en plus fréquemment en France et même à Paris où nous avons pu en reconnaître un nouveau cas.

2. On la rencontre le plus souvent dans l'enfance de 1 à 3 ans, mais on peut l'observer également chez l'adolescent et l'adulte.

3. Cliniquement elle se manifeste par une très grosse rate lisse et dure, par de la pâleur, par une fièvre irrégulière mais persistante, l'hépatomégalie reste modérée.

Hématologiquement par de l'anémie hypoplas-tique avec diminution constante du chiffre des leuco-cytes et prédominance considérable du taux des mono-nucléaires sur celui des polynucléaires. C'est une anémie splénomégaly fébrile avec hypoglobulie, leucopénie et diminution des polynucléaires.

4. Ce syndrome n'a rien de pathognomonique. Il se rapproche par certains points des anémies pseudo-leucémiques, de la syphilis et de la tuberculose splénique. Il est superposable à beaucoup de points de vue à l'anémie splénique paludéenne aux anémies à type Struppell, à la maladie de Gaucher aux splénomégalias primitives de Debove, et Brühl à la maladie de Banti. Il peut en imposer pour une cirrhose hépatosplénique.

5. Le diagnostic ne saurait donc se faire par élimination. Jusqu'à présent on ne pouvait pas reconnaître la maladie que par l'examen du sang, rarement démonstratif, et par la ponction splénique, qui est une méthode très simple et bénigne à condition de prendre certaines précautions. Elle fut caractéristique dans notre cas.

Actuellement il semble que la formol-leucogel-réaction (Gaté et Papacostas) est d'une grande importance pratique pour le diagnostic et l'appréciation de l'évolution du mal, puisqu'elle cède avec la guérison.

6. La maladie guérit par les sels d'antimoine, et de préférence les sels organiques, à condition que le traitement ne soit pas entrepris trop tardivement et soit bien conduit. Les injections intraveineuses de tartre stibié et des préparations similaires ont donné de bons résultats, mais il semble qu'il y ait avantage chez les jeunes enfants à employer des sels organiques susceptibles d'être employés en injections

intramusculaires qui ont donné des résultats excellents dans le cas que nous rapportons.

Ces résultats et l'inocuité des nouveaux sels d'antimoine engagent à conseiller l'épreuve du traitement dans certains cas d'anémie splénomégale infantile qui ne font pas leurs preuves étiologiques.

VU : *Le Doyen,*
BALHAZARD.

VU : *Le Président,*
LEREBoullet.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- LABBÉ, TARGHETTA et AMEUILLE. — Le Kala-Azar infantile en France. (*Bulletin Académie de Médecine*, 2 avril 1918, p. 288.)
- CARNOT et LIBERT. — Un cas de Kala-Azar d'origine marocaine survenu chez un adulte et observé à Paris. (*Bulletin Société Médicale des Hôpitaux*, juin 1921.)
- KLIPPEL et MONIER-VINARD. — Premier cas de Kala-Azar d'origine marocaine. Guérison par le Stibenyl. (*Bull. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1922, p. 76.)
- Jules RENAULT, MONIER-VINARD et Georges GENDRON. — Kala-Azar d'origine française, guérison par l'Acétyl-P. Amino-Phényl-Stibinate de soude (Stibenyl). (*Bull. de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1^{er} déc. 1922.)
- D'ÆLSNITZ, BALLESTRE et DAUMAS. — Un nouveau cas de Kala-Azar infantile en France. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1922, p. 550.)
- TERRIEN et BIZARD. — Un cas de Leishmaniose interne contractée par un adulte en France. (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1923, n° 2.)
- D'ASTROS, GIRAUD et RAYBAUD. — 4 cas autochtones de Kala-Azar infantile à Marseille. (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, juillet 1923, p. 114.)
- GIRAUD et LUCCARELLI. — Un nouveau cas autochtone

- de Kala-Azar infantile. (*Marseille Medical*, 1923, p. 1141.)
- LEMIRRE, LÉON KINDBERG et Et. BERNARD. — Kala-Azar tunisien à évolution mortelle chez un adulte. (*Société Médicale des Hôpitaux*, n° 13, 3 avril 1925.)
- D'CELSNITZ, DAUMAS, LIOTARD et PUECH. — 4 cas de Kala-Azar d'origine française. Résultats favorables du traitement par les injections intraveineuses d'Emétique de soude. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1925, n° 7.)
- P. GIRAUD. — Vingt-sept observations de Kala-Azar infantile à Marseille. (*Revue Médicale de France et des Colonies*, n° 4, 1926.)
- P.-P. LÉVY. — Sur l'Hématologie du Kala-Azar infantile, à propos d'un cas observé à Paris et terminé par la guérison. (*Bulletin Société Pathologie exotique*, 1924, p. 477.)
- JOYEUX. — Traitement et prophylaxie des maladies parasitaires d'après les travaux récents. Les récentes acquisitions en entomologie médicale. (*Bulletin Médical*, n° 5, 30 janvier 1926.)
- BRUMPT. — *Précis de Parasitologie* (p. 150).
- P. GIRAUD. — Le Kala-Azar infantile en France. (*Archives Médecine des Enfants*, n° 4, avril 1926.)
- Le Kala-Azar infantile en France. (*Revue Médicale de France et des Colonies*), n° 10, octobre 1925; n° 11, novembre 1925; n° 2, février 1926.
- Le traitement du Kala-Azar infantile. (*Marseille Médical*, n° 5, 15 février 1926.)
- ZUCCARELLI. — Contribution à l'étude du Kala-Azar infantile autochtone. (*Thèse Montpellier*, 1923.)
- GIRAUD et ZUCCARELLI. — *Paris Médical*, n° 12, 1924.
- PUECH (G.). — Le Kala-Azar d'origine française, diagnostic et traitement. (*Thèse Paris*, 1925.)

- Ch. NICOLLE. — Article Kala-Azar. (*Nouveau Traité de Médecine*, tome 5.)
- / Aperçu sur le Kala-Azar. (*Presse Médicale*, n° 22, 18 mars 1914.)
- Sur la technique de la ponction de la rate. (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, n° 7, 21 juillet 1909.)
- Chronique du Kala-Azar en Tunisie. (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, n° 8, octobre 1917.)
- Chronique du Kala-Azar en Tunisie. (*Archives des Instituts Pasteur de l'Afrique du Nord*, mars 1921 et juin 1922.)
- Ch. NICOLLE et Ch. ANDERSON. — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar. (*Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 3 mémoires, juillet 1923, juillet 1924, juillet 1925.)
- L'immunité dans le Kala-Azar expérimental du chien, avec quelques données sur l'évolution de la maladie chez cet animal. (*Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 3 juillet 1925.)
- Conservation du virus de la Leishmaniose canine sur les chiens dans les laboratoires. (*Bulletin Société de Pathologie exotique*, n° 3, mars 1923.)
- Ch. NICOLLE et M. CONOR. — Quelques expériences pratiquées avec le virus de la Leishmaniose naturelle du chien. Reproduction de la maladie chez le singe. (*Bulletin Société Pathologie exotique*, 12 juin 1912.)
- Ch. NICOLLE et Emile LÉVY. — Un cas de Kala-Azar terminé par la guérison. (*Bulletin Société de Pathologie exotique*, 8 mars 1911.)
- BURNET et MASSELOT. — 2° cas de Kala-Azar en Tunisie. (*Bulletin Société de Pathologie exotique*, 1925, n° 5, p. 397.)
- LEMAIRE, SERGENT, L'HÉRITIER. — Leishmaniose natu-

- relle des chiens à Alger. (*Revue Médicale d'Algérie*, janvier 1914.)
- LUZET. — Etudes sur les anémies de la première enfance et sur l'anémie infantile pseudo-leucémique. (*Thèse Paris*, 1890-1891.)
- *Traité de Médecine de l'enfance* (Granchet, Comby, Marfan), t. II, p. 78, année 1897.
- HUTINEL. — *Les Maladies des enfants*, t. II, p. 285, t. II, p. 339.
- SERGEANT, RIBADEAU-DUMAS, BABONNEIX. — *Traité de Pathologie médicale* (volume 10, Maladies de la rate).
- ROCCO JEMMA. — L'anémie par Leishmonia. (*Rapport au Congrès de Pédiatrie*, octobre 1912.)
- Courte notice historique sur l'emploi de l'antimoine dans le traitement de la Leishmaniose interne. (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, octobre 1917, n° 8, p. 763.)
- Sur la Leishmaniose du chien dans les environs de Palerme. (*Archives de Médecine des Enfants*, n° 5, mai 1923.)
- A propos du Kala-Azar infantile dans la région méditerranéenne. (*Paris Médical*, n° 34, 23 août 1924.)
- A propos du Kala-Azar infantile. (*Riforma Medica*, 8 décembre 1930.)
- PITTALUGA. — Le Kala-Azar infantile sur la côte orientale d'Espagne. *La Medicina des los ninos*, octobre 1912 (in *Archives de Médecine des Enfants*, n° 6, 1912.)
- SALAZAR DE SOUZA. — Considérations sur le traitement du Kala-Azar infantile par la splénectomie. (*Archives de Médecine des Enfants*, n° 7, juillet 1915.)
- P. GIRAUD. — *Monographie sur le Kala-Azar infantile en France*.
- JACQUET. — L'anémie splénique infantile par Leishmania. (*Thèse de Paris*, 1926.)

BELLIER. — Kala-Azar infantile dans les Alpes-Maritimes.
(*Thèse de Montpellier*, 1926.)

SUBERVIE. — Kala-Azar infantile sur le Littoral méditerranéen. (*Thèse de Bordeaux*, 1926.)

BENSIS. — Le Kala-Azar en Grèce. (*Presse Médicale*,
13 mai 1930.)

BENHAMON, GILLE et NOUCHY. — Kala-Azar de l'adulte,
suivi de guérison. (*Société Médicale des Hôpitaux de
Paris*, 15 mai 1931, p. 884.)
